

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-7547

(43) 公開日 平成10年(1998) 1月13日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/00			A 6 1 K 9/00	
31/42	A E D		31/42	A E D

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 3 頁)

(21) 出願番号	特願平9-72937	(71) 出願人	590000145 ヘキスト・アクチェンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国、65926 フランクフル ト・アム・マイン (番地なし)
(22) 出願日	平成9年(1997) 3月26日	(72) 発明者	ヴェレーナ・ジーフケ ドイツ連邦共和国65929フランクフルト、 ヨハネスアレー18
(31) 優先権主張番号	1 9 6 1 2 1 3 1 : 0	(72) 発明者	エトガル・メントルプ ドイツ連邦共和国60437フランクフルト、 タールシュトラッセ106
(32) 優先日	1996年 3月27日	(74) 代理人	弁理士 高木 千嘉 (外2名)
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		

(54) 【発明の名称】 5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸 (4-トリフルオロメチル) アニリド含有固形製剤

(57) 【要約】

【課題】 5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸 (4-トリフルオロメチル) アニリド含有固形製剤の提供。

【解決手段】 本質的に無水の方法で製造することにより5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸 (4-トリフルオロメチル) アニリド含有固形製剤を得ることができる。

# 【特許請求の範囲】

【請求項1】 本質的に無水の方法で製造することの特徴とする5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸（4-トリフルオロメチル）アニリド含有固形製剤の製造方法。

【請求項2】 直接錠剤化、または乾燥顆粒化後の錠剤化を遂行する請求項1記載の方法。

【請求項3】 融解凝固による顆粒化を遂行する請求項1記載の方法。

【請求項4】 使用する補助剤がラクトース、コーンスターチ、高分散性シリカ、架橋ポリ（1-ビニル-2-ピロリドン）、微結晶性セルロース、ポリエチレングリコール、ポリグリコールまたはステアリン酸マグネシウムである請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】 5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸（4-トリフルオロメチル）アニリドおよび製薬的に許容しうる賦形剤の直接錠剤化により得られる固形製剤。

【請求項6】 5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸（4-トリフルオロメチル）アニリドおよび製薬的に許容しうる賦形剤の直接顆粒化または融解凝固による顆粒化により得られる固形製剤。

【請求項7】 使用する製薬的に許容しうる賦形剤がラクトース、コーンスターチ、高分散性シリカ、架橋ポリ（1-ビニル-2-ピロリドン）、微結晶性セルロース、ポリエチレングリコール、ポリグリコールまたはステアリン酸マグネシウムである請求項5または6に記載の固形製剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】ヨーロッパ特許出願公告第0013376A2号には、5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸（4-トリフルオロメチル）アニリド（化合物1）が抗リウマチ、抗炎症、解熱および鎮痛活性を有し、多発性硬化症に用いられることが開示されている。活性化化合物5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸（4-トリフルオロメチル）アニリドを含有する医薬は5mg～150mgの量で経口投与される。ヨーロッパ特許出願公告第0217206A2号には、N-（4-トリフルオロメチルフェニル）-2-シアノ-3-ヒドロキシクロトンアミド（化合物2）が免疫調節の性質を有し、慢性の移植片対宿主疾患および自己免疫疾患特に全身性エリテマトーデスに対する医薬として適当であることが開示されている。活性化化合物N-（4-トリフルオロメチルフェニル）-2-シアノ-3-ヒドロキシクロトンアミドを含有する医薬は50mg～200mgの量で投与される。

【0002】今般、化合物1を例えば錠剤形態で含有する固形製剤を製造すると、貯蔵中に、化合物1を基準にして6%～9%の化合物2の生成をもたらすことが見いだされた。ここで化合物2は貯蔵中の化合物1から生成

される。他の活性化化合物が6～9%混入された製剤は、化合物1における正確に投与され、制御され、一定である投与を困難にするので今日の治療法においては適切でない。本発明は製造法を改良することにより、化合物2の貯蔵中の生成が実質的により少ない化合物1含有の製剤を入手することを目的とする。この目的は実質的に無水の方法で遂行する化合物1含有製剤の製造により達成される。

【0003】従って、本発明は5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸（4-トリフルオロメチル）アニリドおよび製薬的に許容しうる賦形剤を本質的に無水の方法で圧縮して固形製剤を得ることからなる、5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸（4-トリフルオロメチル）アニリドおよび製薬的に許容しうる賦形剤を含有する固形製剤に関する。5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸（4-トリフルオロメチル）アニリドの製造はEP0013376号に従って遂行される。使用する製薬的に許容しうる賦形剤としては、例えばラクトース、コーンスターチ、高分散性シリカ、架橋ポリ（1-ビニル-2-ピロリドン）、微結晶性セルロース、ポリエチレングリコール、ポリグリコールまたはステアリン酸マグネシウムを挙げることができる。

【0004】40℃および75%湿度で空中に6カ月貯蔵した後に、本発明の固形製剤は1.0%～4.5%、原則として1.5%～4%、特に好ましくは1.5%～3.5%のN-（4-トリフルオロメチルフェニル）-2-シアノ-3-ヒドロキシクロトンアミド含有量を有する。ここで各場合の%は、100%に設定される化合物1の含有量を基準にしている。“固形製剤”の表現は錠剤、カプセル剤、粉剤、坐剤または顆粒剤のような製剤を意味する。“本質的に無水の方法で”の表現は製剤の製造中に乾燥活性化化合物および乾燥補助剤を用い、しかも追加の水は全く用いないことを意味する。固形製剤中における5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸（4-トリフルオロメチル）アニリドの含有量は2mg～250mg、好ましくは5mg～150mg、特に10mg～50mg、最も好ましくは10mg～20mgである。

【0005】本発明による製剤の製造は例えば直接錠剤化、または乾燥顆粒化と錠剤化または融解凝固による顆粒の製造とそれに続く錠剤化により遂行される。直接錠剤化において、粉末粒子間の結合は高い機械的圧力の使用により行われる（Pharmazeutische Technologie [Pharmaceutical Technology], Bauer, Froemming, Fuehrer, 3rd Edition, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1991) pages 292-307参照）。融解凝固顆粒は融解とショック凍結、注ぎ出しと粉碎、または噴霧タワー中での噴霧凝固のいずれかにより製造される（Pharmazeutisch Technologie, page 295参照）。乾燥顆粒化では、顆粒化されるべき粉末粒子間の結合は高い機械的圧力の使用により行われる。これは錠剤圧縮機、比較的大

きな錠剤または中間体として得られるブリケットを使用することおよびスケールが得られる圧縮ロールを使用することの両者により達成される。次いで得られたスケールまたはブリケットは、逆回転鋸歯状ロールを使用して粉碎しそして／または篩にかける (Pharmazeutische Technologie, pages 295参照)。例えば化合物 1 および 1 種以上の製薬的に許容しうる賦形剤を水の添加なしで混合する。次いで乾燥補助剤例えば結合剤、流動剤、滑沢剤および潤滑剤を加え、その混合物を圧縮して固形錠剤を得る。

【0006】化合物 1 を高速ミキサー中でさらにラクトース、微結晶性セルロースおよび Macrogol 6000 (ポリエチレングリコール) と混合し、それを摩擦により加熱し、顆粒を形成する。冷却した顆粒を幅 1.2 mm メッシュの篩にかけそしてステアリン酸マグネシウムを散布する。次に顆粒を圧縮して錠剤を得る。本発明の固形錠剤は、湿式造粒法により製造された錠剤とはその活性化化合物の放出挙動が異なる点で相違する。本発明の固形製剤は 15 分後に活性化化合物 70%~85%、好ましくは 76%~80%、そして 30 分後に 85%~95%、好ましくは 88%~92% の放出を示す。湿式造粒法により製造された錠剤は 15 分後に活性化化合物 87%~92%、そして 30 分後に 93%~98% の放出を示す。

#### 【0007】例 1

##### 直接錠剤化

錠剤 1 個当たり必要な成分は下記のとおりである。

10.0mg の 5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸 (4-トリフルオロメチル) アニリド (I)

78.0mg のラクトース (II) ; (Meggle Michindustrie GmbH & Co. KG, Wasserburg)

50.0mg のコーンスターチ (III) ; (Cerestar Benelux B. V., Sas van Gent, Netherlands)

0.5mg の高分散性シリカ (IV) ; (Degussa AG, Rheinfe lden)

7.5mg の架橋ポリ (1-ビニル-2-ピロリドン) (V) ; (BASF, Ludwigshafen) および 0.5mg のステアリン酸マグネシウム (VI) ; (Otto Baelocher GmbH, Munich)

上記成分の I~III をパドルミキサー中で 5 分間混合する。次に成分 IV~VI を加え、さらに 60 秒間混合する

(既製の圧縮混合物)。この既製の圧縮混合物を圧縮して最終重量がそれぞれ 146.5mg である錠剤を得る。空中湿度 75% で 40℃ において 6 カ月貯蔵した後に各錠剤は、化合物 1 の含有量をベースとして化合物 2 の含有量 1.5% を有する。

#### 【0008】例 2

##### 噴霧顆粒化

錠剤 1 個当たり必要な成分は下記のとおりである。

10.0mg の 5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸 (4-トリフルオロメチル) アニリド (I)

78.0mg のラクトース (II)

50.0mg のコーンスターチ (III)

3.5mg のポリ (1-ビニル-2-ピロリドン) K25 (IV) ; (BASF, Ludwigshafen)

0.5mg の高分散性シリカ (V)

7.5mg の架橋ポリ (1-ビニル-2-ピロリドン) (VI)

0.5mg のステアリン酸マグネシウム (VII)

上記成分の I~III をタンブルミキサー中で 5 分間混合する。ポリ (1-ビニル-2-ピロリドン) を水中に溶解し (5~7.5% 溶液)、次いでそれを入れてくる空気温度約 60℃ および出て行く空気温度 21℃ の噴霧タワー中でその混合成分 I~III に噴霧する。次いで生成物を乾燥する。得られた噴霧顆粒をミキサーに移し、成分 V~VII とともに 60 秒間混合する。既製の圧縮混合物を実施例 1 のように処理して最終重量 150mg の錠剤を得る。空中湿度 75% で 40℃ において 6 カ月貯蔵した後に各錠剤は、化合物 1 をベースとして化合物 2 の含有量 8.3% を有する。

#### 【0009】例 3

##### 錠剤からの化合物 1 の放出

実施例 1 および 2 によるそれぞれ 1 個の錠剤をそれぞれ水 100ml に加える。15 分後および 30 分後に上澄み液中の化合物 1 の量を測定する。結果は表 1 に示すとおりである。

【表 1】

錠 剤	15 分後の放出	30 分後の放出
例 2	92%±3.1%	98%±1.1%
例 1	77%±1.0%	88%±1.1%

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-007547

(43)Date of publication of application : 13.01.1998

---

(51)Int.Cl. A61K 9/00

A61K 31/42

---

(21)Application number : 09-072937

(71)Applicant : HOECHST AG

(22)Date of filing : 26.03.1997

(72)Inventor : SIEFKE VERENA  
MENTRUP EDGAR

---

(30)Priority

Priority number : 96 19612131 Priority date : 27.03.1996 Priority country : DE

---

(54) PRODUCTION OF SOLID PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING  
5-METHYLISOXAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID (4-TRIFLUOROMETHYL)ANILIDE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To produce the subject solid pharmaceutical preparation, hardly producing a specific compound during the storage thereof and having antirheumatic activities, etc., by using an essentially anhydrous method.

SOLUTION: 5-Methylisoxazole-4-carboxylic acid (4-trifluoromethyl)anilide is further mixed with lactose, corn starch, microcrystalline cellulose or polyethylene glycol in a high-speed mixer and the resultant mixture is heated by friction to afford a granule, which is then sieved, scattered with magnesium stearate and subsequently compressed to provide the objective pharmaceutical preparation. Furthermore, the granulation according to melting and coagulating is preferably carried out.

---

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of  
rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

[Claim(s)]

[Claim 1] The manufacture approach of the 5-methyl isoxazole-4-carboxylic-acid (4-trifluoromethyl) anilide content solid preparations characterized by essentially manufacturing by the anhydrous approach.

[Claim 2] The approach according to claim 1 of carrying out formation of a direct tablet, or tablet-ization after desiccation granulation.

[Claim 3] The approach according to claim 1 of carrying out the granulation by fusion coagulation.

[Claim 4] An approach given in any 1 term of claims 1-3 whose adjuvants to be used are a lactose, corn starch, a high dispersibility silica, bridge formation Pori (1-vinyl-2-pyrrolidone), the microcrystalline cellulose, a polyethylene glycol, polyglycol, or magnesium stearate.

[Claim 5] Solid preparations obtained by the 5-methyl isoxazole-4-carboxylic-acid (4-trifluoromethyl) anilide and direct tablet-ization of an excipient which can be permitted in medicine manufacture.

[Claim 6] Solid preparations obtained by the granulation by direct granulation or fusion coagulation of a 5-methyl isoxazole-4-carboxylic-acid (4-trifluoromethyl) anilide and the excipient which can be permitted in medicine manufacture.

[Claim 7] Solid preparations according to claim 5 or 6 whose excipient to be used, and which can be permitted in medicine manufacture is a lactose, corn starch, a high dispersibility silica, bridge formation Pori (1-vinyl-2-pyrrolidone), the microcrystalline cellulose, a polyethylene glycol, polyglycol, or magnesium stearate.

[Detailed Description of the Invention]

[0001] the European Patent application public notice 0th — it is indicated by 013 376 A2 No. that a 5-methyl isoxazole-4-carboxylic-acid (4-trifluoromethyl) anilide (compound 1) has anti-rheumatism, anti-inflammation, alleviation of fever, and painkilling activity, and is used for multiple sclerosis. The physic containing an activity compound 5-methyl

isoxazole-4-carboxylic-acid (4-trifluoromethyl) anilide is administered orally in the amount of 5mg - 150mg. the European Patent application public notice 0th — in 217 206 A2 No., an N-(4-trifluoro methylphenyl)-2-cyano-3-hydroxy croton amide (compound 2) has the property of immune control, and it is indicated that it is suitable as physiotherapy to graft versus host disease and a chronic autoimmune disease, especially chronic systemic lupus erythematosus. The physiotherapy containing an activity compound N-(4-trifluoro methylphenyl)-2-cyano-3-hydroxy croton amide is prescribed for the patient in the amount of 50mg - 200mg.

[0002] When the solid preparations which contain a compound 1 for example, with a tablet form were manufactured this time, bringing about generation of 6% - 9% of compound 2 on the basis of a compound 1 during storage was found out. A compound 2 is generated from the compound 1 under storage here. Since the accuracy in a compound 1 is medicated with the pharmaceutical preparation mixed 6 to 9%, other activity compounds are controlled and fixed administration is made difficult, in today's cure, it is not suitable. This invention aims at the generation under storage of a compound 2 receiving the pharmaceutical preparation of substantially more little compound 1 content by improving a manufacturing method. This purpose is attained by manufacture of the compound 1 content pharmaceutical preparation substantially carried out by the anhydrous approach.

[0003] Therefore, this invention relates to the solid preparations containing the 5-methyl isoxazole-4-carboxylic-acid (4-trifluoromethyl) anilide and the excipient which can be permitted in medicine manufacture which consists of essentially compressing a 5-methyl isoxazole-4-carboxylic-acid (4-trifluoromethyl) anilide and the excipient which can be permitted in medicine manufacture by the anhydrous approach, and obtaining solid preparations. Manufacture of a 5-methyl isoxazole-4-carboxylic-acid (4-trifluoromethyl) anilide is carried out according to EP 0 013 376 No. As an excipient to be used and which can be permitted in medicine manufacture, a lactose, corn starch, a high dispersibility silica, bridge formation Pori (1-vinyl-2-pyrrolidone), the microcrystalline cellulose, a polyethylene glycol, polyglycol, or magnesium stearate can be mentioned, for example.

[0004] After storing in the air for six months at 40 degrees C and 75% humidity, the solid preparations of this invention have 1.5% - 3.5% of N-(4-trifluoro methylphenyl)-2-cyano-3-hydroxy croton amide content preferably especially 1.5% to 4% in principle 1.0% to 4.5%. % of each \*\*\*\* is based on the content of the compound 1 set up to 100% here. The expression of "solid preparations" means pharmaceutical preparation like a tablet, a capsule, powder material, suppositories, or a granule. It means the expression of "the approach of being essentially anhydrous" using a desiccation activity compound and a desiccation adjuvant during manufacture of pharmaceutical preparation, and not using additional water at all moreover. 2mg - 250mg of 5mg - 150mg of 10mg - 50mg of contents of the 5-methyl isoxazole-4-carboxylic-acid (4-trifluoromethyl) anilide in solid preparations is 10mg - 20mg especially most preferably preferably.

[0005] Manufacture of the pharmaceutical preparation by this invention is carried out by tablet-ization following the manufacture and it of granulation by for example, the formation of a

direct tablet, desiccation granulation and tablet-izing, or fusion coagulation. Association between powder particles is performed by use of high mechanical pressure in the formation of a direct tablet (Pharmazeutische Technologie [Pharmaceutical Technology], Bauer, Froemming, Fuehrer, 3rd Edition, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York(1991) pages 292-307 reference). Fusion coagulation granulation is fusion and a shock. - It freezes, and it pours and is manufactured by either \*\*\*\*, grinding or spraying coagulation all over a spraying tower (Pharmazeutisch Technologie, page 295 reference). Association between the powder particles which should be granulated is performed by use of high mechanical pressure in desiccation granulation. This is attained by both of using the compression roll with which using the briquette obtained as a tablet compressor, a comparatively big tablet, or an intermediate product and a scale are obtained. Subsequently, the obtained scale or briquette is ground using an inverse rotation serrate roll, and is applied to/or a screen (Pharmazeutische Technologie, pages 295 reference). For example, it mixes without addition of a compound 1 and one or more sorts of excipients which can be permitted in medicine manufacture of water. Subsequently, a desiccation adjuvant, for example, a binder, a flow agent, lubricant, and lubricant are added, the mixture is compressed, and a solid tablet is obtained.

[0006] A compound 1 is further mixed with a lactose, the microcrystalline cellulose, and Macrogol 6000 (polyethylene glycol) in a high speed mixer, it is heated by friction, and granulation is formed. The cooled granulation is covered over the screen of a width-of-face a mesh of 1.2mm, and magnesium stearate is sprinkled. Next, granulation is compressed and a tablet is obtained. The solid tablet of this invention is different from the tablet manufactured by wet granulation in that the emission behavior of the activity compound differs. 70% - 85% of activity compounds, the solid preparations of this invention show 76% - 80% after 15 minutes, and show 88% - 92% of emission preferably 85% to 95% after 30 minutes. The tablet manufactured by wet granulation shows 87% - 92% of activity compounds after 15 minutes, and shows 93% - 98% of emission after 30 minutes.

[0007] Example The required component is as follows per 1 direct tablet-ized tablet.

10.0mg lactose (II) [ 5-methyl isoxazole-4-carboxylic-acid (4-trifluoromethyl) (anilide I) 78.0mg ]; (Meggle Michindustrie GmbH & Co.KG, Wasserburg)

50.0mg corn-starch (III); (Cerestar Benelux B.V., Sas van Gent, Netherlands)

0.5mg high dispersibility silica (IV); (Degussa AG, Rheinfelden)

7.5mg bridge formation Pori (1-vinyl-2-pyrrolidone) (V); (BASF, Ludwigshafen) and 0.5mg magnesium stearate (VI); (Otto Baeloher GmbH, Munich) I-III of the above-mentioned component is mixed for 5 minutes in a paddle type mixer. Next, component IV-VI is added and it mixes for 60 more seconds (ready-made compression mixture). This ready-made compression mixture is compressed and the tablet whose final mass is 146.5mg, respectively is obtained. After storing for six months in 40 degrees C at 75% of air humidity, each tablet has 1.5% of contents of a compound 2 by using the content of a compound 1 as the base.

[0008] Example The required component is as follows per 2 spraying granulation tablet.

10.0mg Pori (1-vinyl-2-pyrrolidone) K25 (IV) [ 5-methyl isoxazole-4-carboxylic-acid (4-trifluoromethyl) (anilide I) 78.0mg / lactose (II) 50.0mg / corn-starch (III) 3.5mg ]; (BASF, Ludwigshafen)

High dispersibility silica (V) which is 0.5mg I-III of the 7.5mg magnesium stearate (VII) above-mentioned component [ bridge formation (Pori VI) (1-vinyl-2-pyrrolidone) 0.5mg ] is mixed for 5 minutes in a tumble mixer. Pori (1-vinyl-2-pyrrolidone) is dissolved underwater (5 - 7.5% solution), and, subsequently it is sprayed on the mixed component I-III all over a spraying tower with an air temperature [ of about 60 degrees C ] which enters, and an air temperature of 21 degrees C to leave. Subsequently, a product is dried. The obtained spraying granulation is moved to a mixer and it mixes for 60 seconds with component V-VII. Ready-made compression mixture is processed like an example 1, and the tablet of 150mg of final masses is obtained. After storing for six months in 40 degrees C at 75% of air humidity, each tablet has 8.3% of contents of a compound 2 by using a compound 1 as the base.

[0009] Example The tablet of one each by the emission examples 1 and 2 of the compound 1 from three tablets is added to 100ml of water, respectively. The amount of the compound 1 in a supernatant is measured after 15 minutes and 30 minutes. A result is as being shown in Table 1.

[Table 1]

錠 剤	1 5 分後の放出	3 0 分後の放出
例 2	92%±3.1%	98%±1.1%
例 1	77%±1.0%	88%±1.1%